

## MÁSODLAGOS ANYAGCSERETERMÉKEK = SZEKUNDER METABOLITOK



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

1

---

---

---

---

---

---

---

---

### Szekunder metabolitok

Metabolitok: az anyagcsere során keletkező kis méretű közti- és végtermék molekulák.

Az anyagcserét és a metabolitokat két csoportra (elsődleges = primer és másodlagos = szekunder) osztják.

Az elsődleges anyagcsere folyamatai és molekulái közvetlenül részt vesznek a normális növekedésben, létfenntartásban és energiatermelésben (anabolizmus és katabolizmus). Hiányukban az élőlény általában elpusztul.

A másodlagos anyagcsere folyamatai és molekulái nem vesznek részt közvetlenül ezekben a folyamatokban, célszerűségük, hasznosságuk nehezen értelmezhető. Nem létfontosságúak, megjelenésük csak bizonyos életszakaszokban jellemző.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

---

---

---

---

---

---

---

---

### Szekunder metabolitok

... a másodlagos anyagcsere termékei, amelyek az elsődleges anyagcsere termékeiből kedvezőtlen (pl. tápanyaghiányos) körülmények között, a növekedés késői, korlátozott fázisában képződnek.

A primer és szekunder metabolizmus közötti kapcsolatot a kulcsenzimek, „átjárók” jelentik, mennyiségük és aktivitásuk szabályozza a szekunder metabolitok termelését. → génmanipulációt ezeken érdemes végezni.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

---

---

---

---

---

---

---

---

## Szekunder metabolizmus

**Szénforrás** szabályozás: katabolit represszió – ha bőségesen van hozzáférhető C-forrás, akkor az elsődleges anyagcsere pörög, nincs termékképzés. →

- glükóz limit (adagolás apránként), vagy
- lassan metabolizálható C-forrás, pl. poliszacharidok (keményítő, dextrin), laktóz, növényi olajok.

**Nitrogén** szabályozás: változó, de a sok N általában a növekedésnek kedvez → elsődleges anyagcsere

- Az ammónium sók gyakran represszálják a termékképzést, inkább szerves N-forrás (szójaliszt, kukoricalekvár)
- fed batch – adagolással alacsony szinten tartani a koncentrációt.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

4

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Szekunder metabolizmus

**Foszfor** szabályozás:

- befolyásolja mikroba növekedési sebességét, anyagcseréjét, szénhidrát égetésének sebességét
  - bizonyos koncentráció felett negatívan szabályoz, (hozzájárul a gyors C égetéshez)
  - túl nagy koncentrációja a szintetáz enzimek képződését gátolja
- alacsony indulási P koncentráció, csak annyi, hogy a szaporodási szakasz végére elfogyjon.

**Enzim indukció:**

- A kulcsenzimek némelyike indukálható speciális tápanyaggal pl: metionin → cephalosporin



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

5

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# TUMORELLENES BIOTECHNOLÓGIAI HATÓANYAGOK



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

6

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A DNS-RE HATÓ (RÁKELLENESES) METABOLITOK

### Közös tulajdonságok:

- citosztatikusak (humán sejtek osztódását gátolják)
  - a DNS-sel lépnek kölcsönhatásba valamilyen módon
  - gyorsan osztódó szövetekre hatnak elsősorban, ezért a daganatokon kívül károsítják:
    - a vérképző szerveket - ivarsejteket
    - hajhagymákat - nyálkahártyákat
    - immunrendszert (az idegsejteket nem!)
  - terápiás indexük (legkisebb mérgező adag/legkisebb hatásos adag) alacsony
- A hatás szerinti csoporton belül 5 fő szerkezeti csoport



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

7

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## AKTINOMICINEK

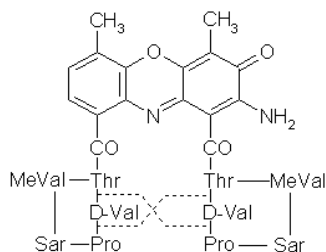
Szerkezet: fenoxazin-ciklopeptidok, H-hidak stabilizálják

MeVal = metil-valin

Sar = szarkozin

### Tulajdonságok:

- oxigén-, szabad gyök-fény- és hőérzékeny
- oldhatóság: vízben, alkoholban jó, éterben rossz
- színesek (ez itt vörös)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

8

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## AKTINOMICINEK 2.

Bioszintézis: a ciklopeptidok tiotempláton képződnek, az alapváz a triptofán bomlástermékeiből indul, két egyforma aromás vegyület dimerje.

Gyártás: fermentáció, de különleges intézkedésekkel. Az anyag nagyon toxikus, pora vagy aeroszolja belelegezve, vagy a bőrön át is ártalmas. Az egész folyamatot, a feldolgozást is beleértve teljesen zárt rendszerben hajtják végre (CONTAINMENT). A legvégén, ahol már nem lehet zárni, a dolgozók „ürhajós” védőruhában dolgoznak.

Toxicitás: vörös csontvelő, gyomor és béltünetek, vesekárosítás. Reverzibilis.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

9

---

---

---

---

---

---

---

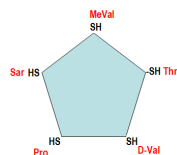
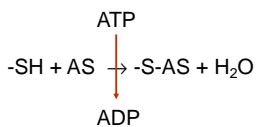
---

---

---

### A ciklopeptid antibiotikumok bioszintézise

**NEM**-riboszomális fehérjeszintézis, a peptid egy multienzim komplex (**tiotemplát**) felszínén képződik. Annyi kötőhely van, ahány aminosav kapcsolódik. Minden kötőhely specifikusan felismeri a megfelelő aminosavat, és egy -SH csoporton **tioészter** formában köti meg (ATP igény, aktiválás), majd az aminosavak között létrejön a peptidkötés.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

10

---

---

---

---

---

---

---

---

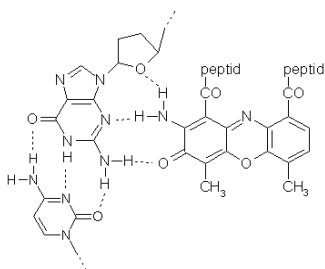
---

---

### AKTINOMICINEK 3.

**Támadáspont:** a DNS-re kötődik, két egymás melletti guanin közé, sok H-híddal. Gátolja a kiírást, kis koncentrációban a mRNS szintézist, nagyobbban a DNS másolást

Az alapváz a guaninokkal párhuzamosan áll ↓



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

11

---

---

---

---

---

---

---

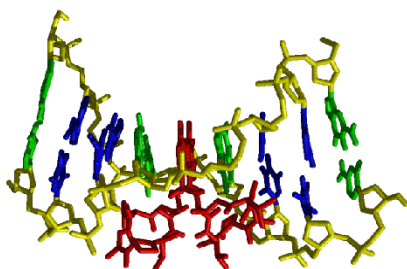
---

---

---

### AKTINOMICINEK 4.

Zöld: G-C pár  
Kék: A-T pár  
Piros: aktinomicin  
Sárga: cukorfoszfát lánc



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

12

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### ANTRACIKLINEK (daunomicin, adriamicin = doxorubicin)

*Str. peuceuticus*, (1963, 1969)  
Szerkezet:

} daunóz

13

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### ANTRACIKLINEK 2.

Tulajdonságok:

- vörös kristályos anyag
- hidrokloridját (.HCl) hozzák forgalomba (aminocukor)
- maró, hólyaghúzó anyag
- kémiai módosítással létrehozott származékainak hatása mind gyengébb

Bioszintézis:  
 A tetraciklinekkel analóg poliketid típusú bioszintézis

Előállítás:  
 fermentációval

14

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### ANTRACIKLINEK 3.

Hatás:  
 A DNS láncok közé ékelődik, a cukor a deoxiribózfoszfat láncokhoz köt.  
 60-100 bázispáronként talál egy alkalmas kötődési helyet.

15

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## ANTRACIKLINEK 4.

**Hatás:** a rákötődött antraciklinek sok enzim hozzáférését akadályozzák:

- Polimerázok: gátolja az átírást RNS-re, DNS-re, különösen az rRNS-re
- DN-ázok: a DNS „túl stabil”, nem bontható
- Topoizomerázok: a topoizomerázok a replikáció során elvágják, majd összeligálják a DNS egyik szálát, ezzel is akadályozza a duplikációt.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

16

---

---

---

---

---

---

---

---

## ANTRACIKLINEK 5.

**Hatásspektrum:**

leukémia, szarkómák, Hodgkin-kór, neuroblastoma, stb.

**Toxicitás:**

- az általános + szívelégtelenség (tachycardia, arhythmia, stb)
- ha a bőrre kerül, hólyaghúzó hatású (másodfokú égéshez hasonló tünetek: hólyagok stb.)
- az Adriamicin kevésbé toxikus

**Felhasználás:**

infúzióban, erősen hígítva (mert az érfalat is károsítja)

Terápiás indexe kicsi



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

17

---

---

---

---

---

---

---

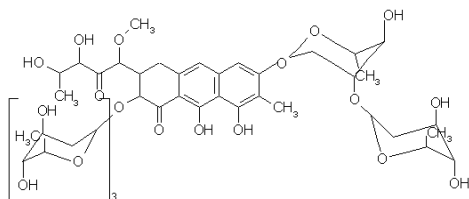
---

## CHROMOMICINEK

**MITRAMICIN** (*Str. argillaceus*, *Str. tanashiensis*, 1962)

**OLIVOMICIN** (*Str. olivoreticulii*, 1962)

**Szerkezet:** az aglikon (cukor nélküli rész) = chromomicin + 5 db mikaróz



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

18

---

---

---

---

---

---

---

---

## CHROMOMICINEK 2.

### Tulajdonságok:

- sárga, kristályos anyag - pH = 4 alatt hidrolizál
- kétértékű ionokkal kelátot képez, a vas-kelátja oldhatatlan, ezért biológiailag inaktív, a Ca- és Mg-kelát oldható

### Hatásspektrum:

- malignus hypercalcaemia ellen → leviszi a kalcium szintet
- zavarja a véralvadást is

### Toxicitás:

- az általános + máj- és veseműködési zavarok

### Felhasználás:

- infúzióban, erősen hígítva



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

19

---

---

---

---

---

---

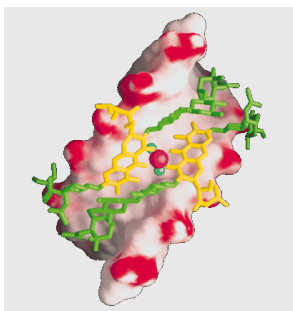
---

---

## CHROMOMICINEK 3.

### Támadáspont:

- Komplexet képez a DNS-sel: két DNS spirál,  $Mg^{2+}$ , + mitramicin dimer →
- Az aglikon a guaninhoz, a cukrok a foszfátlánchoz kötődnek,
- Gátolja a transzkripciót DNS-re és RNS-re egyaránt, de a reverz transzkriptázokat nem



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

20

---

---

---

---

---

---

---

---

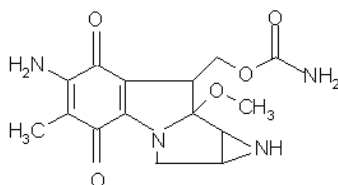
## MITOZÁNOK

### MITOMICIN C (*Str. caespitosus*, 1956)

Szerkezet: (ezt hozzák forgalomba, de ez még nem aktív)

### Tulajdonságok:

- vörös, kristályos anyag
- bomlékony, oxidáló hatásra, fényre érzékeny
- alkoholban jól oldódik, vízben alig



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

21

---

---

---

---

---

---

---

---

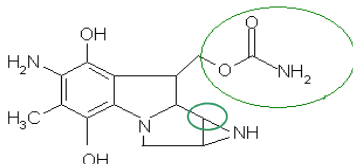
## A MITOMICIN AKTIVÁLÁSA

Szöveti enzimek aktiválják, szelektív, kettős alkilezőszerré válik.

**Toxicitás:** általános + bőrkütiést okoz

**Alkalmazás:**

emésztőcsatorna rákjai, pikkelysömör, melanómák (veszélyes áttételek) ellen  
Intravénás injekcióban



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

22

---

---

---

---

---

---

---

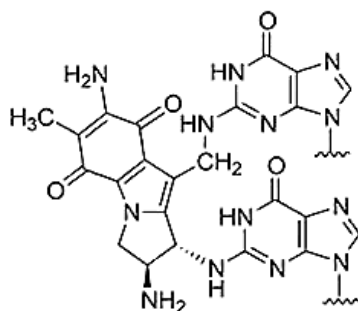
---

---

---

## A MITOMICIN KÖTŐDÉSE

A DNS két, külön szálon fekvő guaninjával reagál, kovalens keresztkötéseket hoz létre.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

23

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

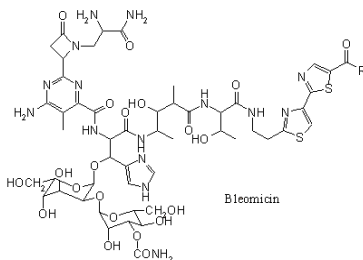
## BLEOMICINEK

*Str. verticillus*, 1956

**Szerkezet:** szokatlan aminosav-származékokból áll

**Tulajdonságok:**

- krémszínű kristályok
- higroszkópos
- vízben jól oldódik
- redox érzékeny (SH vegyületek, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, aszkorbinsav, nehézfém-ionok inaktíválják)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

24

---

---

---

---

---

---

---

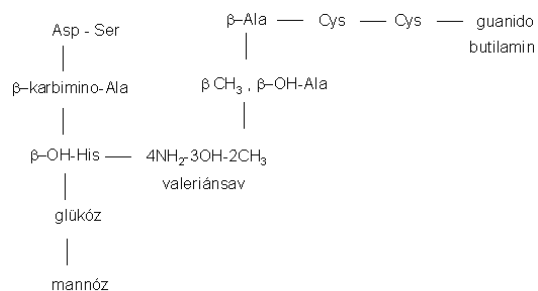
---

---

---



## BLEOMICINEK 2.

Bioszintézis:

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

25

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

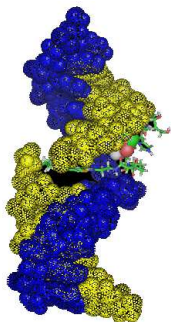
## BLEOMICINEK 3.

Hatás:

- Beilleszkedik a DNS kettős spirál kisebbik hajlatába
- Gátolja a timidin beépülését a DNS-be
- Jelenlétében a DNS fragmentálódik

Alkalmazás:

- csak parenterálisan
- nincs immunosuppresszív hatása, mert a nyirokszövetek enzimei lebontják



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

26

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

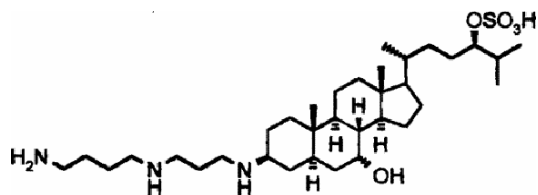
## SQUALAMIN

1992-ben izolálták a *Squalus acanthias* (cápa fajta) májából

Tulajdonságok:

vízoldható, ellenálló molekula, nem bomlékony

Szerkezet: szteránvázis, ikerionos



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

27

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## SQUALAMIN 2.

### Bioszintézis:

epealkoholokhoz hasonló, poliamin módosítással, prekursoroként szerepelhetnek a szteroidalkoholok.

### Előállítás: szintetikusan

### Hatás:

Közvetlenül gátolja az endothel (érfal) sejtek aktivációját, mozgását és szaporodását, így a tumor vérellátását csökkenti (a tumornak a gyors szaporodáshoz megfelelő vérellátással kell rendelkeznie)  
mikroba-, tumor-, angiogenezis- (érfal regeneráció, különböző növekedési faktorok hatására) gátló hatású



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

28

---

---

---

---

---

---

---

---

## SQUALAMIN 3.

### Hatásspektrum:

Gliómák (agydaganat), kóros érfalnövekedés okozta betegségek (rák, diabeteszes retinopátia (vaksághoz vezethet), fibrodysplasia ossificans progressiva (genetikai betegség: a nagyobb izmokban folytatódik a csontok képzése ez mozgáskorlátozottsághoz vezet), tüdőrák, petefészekrák, egyéb tumorok, melanóma, emlő-, agyi tumorok

### Felhasználás/Alkalmazás:

Kemoterapikumokkal (pl. Cytosan) kombinálva



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

29

---

---

---

---

---

---

---

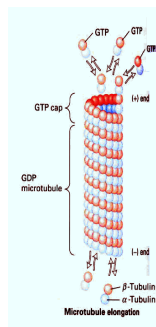
---

## MIKROTUBULUSOKRA HATÓ TUMORELLENES SZEREK

A mikrotubulus kb. 25 nm vastag üreges képződmény, egy jobbmenetes rövidmenetű és egy balmenetes hosszúmenetű helixből áll. Alapegysége, a tubulin nem egységes, megkülönböztetünk  $\alpha$ - és  $\beta$ -tubulint, ezek heterodimer párt alkotnak.

Molekulásúlya kb. 50 kD

A polimerizáció-depolimerizáció egyidejűleg folyik, kémiaailag GTP és  $Mg^{2+}$  szükséges hozzá. 37°C körül a polimerizáció, míg alacsonyabb hőmérsékleten a depolimerizáció a jellemző.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

30

---

---

---

---

---

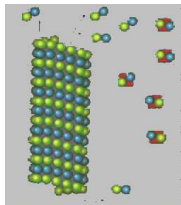
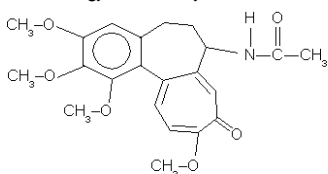
---

---

---

## A MT POLIMERIZÁCIÓT BEFOLYÁSOLÓ SZEREK

**Colchicin:** őszi kikericsből (*Colchicum autumnale*) izolálható antimitotikum; a MT polimerizációt gátolja. Gyógyszer, de tumorok ellen nem alkalmazzák túlságosan erős mellékhatásai miatt. Kis adagokban köszvény és reuma ellen adják. In vitro kísérletekben bevált inhibitor. Ültetvényeken természetik, magját extrahálják.



31



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

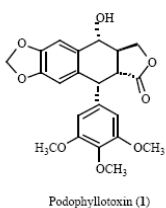
---

---

---

## PODOFILLOTOXIN

**Podofillotoxin:** a amerikai mandragora (*Podophyllum peltatum*) rizómájában található lignán



Kompetitív a tubulinkötésben a kolhicinnel, de nem pontosan ugyanoda köt, inkább szterikus átfedés van.

Egyéb hatásai: hánytató, bőrizgató, szemölcsirtó



32



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

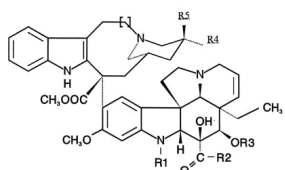
---

---

---

## VINCA ALKALOIDOK

Rózsameténgből (*Cathartus roseus*, régi nevén *Vinca roseus*) származó **vinchristin**, **vinblastin**, és ezek szintetikus származékai; MT polimerizációt gátló antimitotikus szerek.



	R1	R2	R3	R4	R5	[]
vincristine	CHO	OCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-
vinblastine	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-

33



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

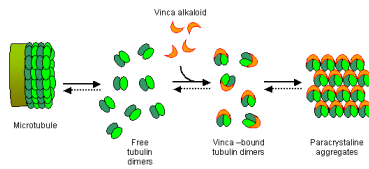
---

---

## A VINCA ALKALOIDOK HATÁSA

A vinca alkaloidok sejtspecifikus ágensek, melyek az osztódó sejteket blokkolják a mitózis folyamatában (metafázisban).

Specifikusan képesek a tubulinhoz kötődni, a heterodimer tubulin béta egységével irreverzibilisen asszociátumot képeznek. Ettől a dimerek összekapcsolódva nem spirált alkotnak, hanem „kikristályosodnak”. Húzófonalak hiányában a sejt osztódása megáll.



34



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A VINCA ALKALOIDOK ALKALMAZÁSA

**Alkalmazás:** limfómák, tüdőrák, áttételes tumorok esetén.

**Mellékhatások:** az általános, + a vinkrisztin esetében idegrendszeri tünetek.

A gyógyászati alkalmazásuk során főleg intravénásan, infúzióban adagolják (szulfátsók formájában). Jelentős szövetirritáló hatásuk van.

**Metabolizmusuk** főleg a májban megy végbe. Számos metabolitját azonosították, mindegyiknek csökkent a biológiai aktivitása.

**Kiürülés:** kb. 24 óra alatt, a vinchristin eliminációja lassabb Adagját testfelületre számolják ki (mg/m<sup>2</sup>)

35



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A VINCA ALKALOIDOK ELŐÁLLÍTÁSA

A vinblastin és vinchristin mennyisége a *Catharantus roseus*-ban kicsi, mindössze 0,0005%, ezért az extrahált termék ára magas.

Más utak:

**Növényi szövettenyésztés:** kalluszban és szuszpenzióban is működik, de rossz kihozattal.

**Legység kapcsolat:** A vinblastin két monomer egységből épül fel, a catharantinból és a vindolinból. A vindolin koncentrációja a *C. roseus*-ban kb. 0,2%, jóval nagyobb, mint a catharantiné. Tehát célszerű a vindolint a növényből extrahálni, és catharantint szövettenyésztésben előállítani, majd ezeket enzi-mes, vagy kémiai úton összekapcsolni.

36



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

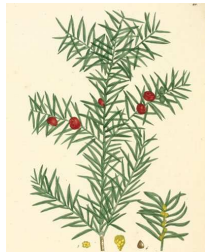
---

---

---

## TAXOL

Taxol: az oregoni tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérgéből izolálható; MT stabilizáló antimitotikum



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

37

---

---

---

---

---

---

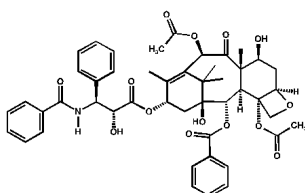
---

---

---

---

## A TAXOL TULAJDONSÁGAI



Vízben rosszul oldódik, szerves oldószerekben jól. A szervezetbe ezért emulzióban viszik be.

**Alkalmazása:** petefészek-, méh- és emlődagatok, agyi tumorok, tüdőrák.

**Hatása:** sztöchiometrikusan kapcsolódik a beépült tubulinhoz, azaz nem a mikrotubulusok felépülését, hanem lebomlását akadályozza. Kombinálható a polimerizációgátlókkal.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

38

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A TAXOL ELŐÁLLÍTÁSA

A természetes források nagyon korlátozottak, mert a tiszafa igen lassan nő (több száz év), és a kérgében nagyon kis mennyiségben (50-150 mg/kg) fordul elő a taxol, a tűlevelében még kevesebb, 15-50 mg/kg van. Egy beteg kezeléséhez három öreg tiszafát kellene feldolgozni.

Alternatív eljárások:

- > félszintézis más taxánvázas anyagokból
- > totálszintézis: megoldható, de drága (négy C\*)
- > tűlevelek extrakciója (megújul, nem kell a fát kivágni)
- > növényi szövettenyésztés



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

39

---

---

---

---

---

---

---

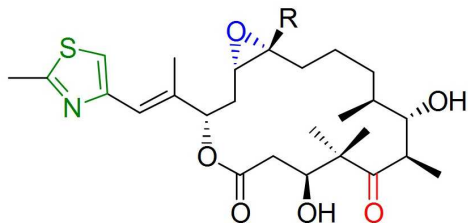
---

---

---

## EPOTILON(ok)

EPOxy + TlazoL + ketON = EPOTILON



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

40

---

---

---

---

---

---

---

---

## EPOTILON(ok)

1987-ben fedezték fel, egy talajbaktérium, a *Sorangium celulosum* (*Myxobacteria*) termeli.  
(De heterológ expresszióval más törzsekkel is lehet termeltetni.)

Erős citotoxikus hatása van az eukariótákra – a *Mucor* fajokra és az állati sejtekre.

Makrolakton = nagy (16 tagú) gyűrű,  
lakton = a gyűrű intramolekuláris észterkötéssel zárul.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

41

---

---

---

---

---

---

---

---

## HATÁS

A hatásmechanizmus teljesen analóg a Taxollal.  
A már beépült tubulinhoz kapcsolódik, a mikrotubulusok lebomlását akadályozza. Ezzel megállítja a mitotikus sejtosztódást, a sejtciklus megakad, a sejtek elpusztulnak.

Ugyanazon a ponton kötődnek, kompetitíven leszorítják egymást.

A két molekula hasonlósága ábrán is bemutatható:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

42

---

---

---

---

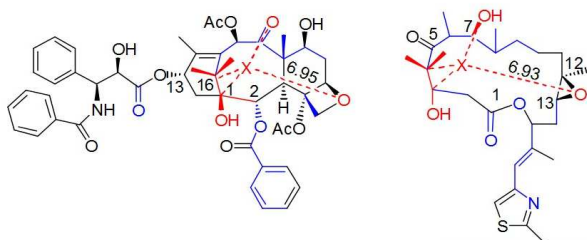
---

---

---

---

## SZERKEZETANALÓGIA



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

43

---

---

---

---

---

---

---

---

## HATÁS

Az azonos hatásmechanizmus mellett az epotilonoknak több előnye is van a Taxollal szemben:

- Jobb a vízoldhatóságuk, ezért nem kell segédanyagokat alkalmazni
- Egyszerűbb a szerkezetük, könnyebb előállítani és származékot képezni.
- Kevésbé károsítja a makrofág sejteket
- Kisebb koncentrációban hatékony →
- Több taxol-rezisztens tumor sejtvonallal szemben is hatásos



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

44

---

---

---

---

---

---

---

---

IN VITRO HATÉKONYSÁG  
IC50 értékek (nM)

Cancer Cell Line	Epo A	Epo B	Taxol
A549 (Lung)	2.67	0.19	3.75
T-24 (Bladder)	3.77	0.25	4.40
MCF-7 (Breast)	1.49	0.42	2.53
<b>MCF-7/ADR (Breast, MRM/MDR)</b>	<b>27.50</b>	<b>2.92</b>	<b>9105</b>
PC-3M (Prostate)	4.27	3.8	6.71
HCT-116 (Colon)	2.51	0.42	1.96
A-431 (Epidermoid)	2.35	0.26	1.66
KB-31 (Epidermoid, parental)	2.10	0.71	2.90
<b>KB-8511 (Epidermoid, MDR)</b>	<b>1.90</b>	<b>0.89</b>	<b>994</b>
1A9 (Ovarian, parental)	2.00	0.06	5.11
<b>1A9PTX-10 (Ovarian, tubulin mutation)</b>	<b>-</b>	<b>18.4</b>	<b>82.5</b>



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

45

---

---

---

---

---

---

---

---

## BIOSZINTÉZIS

A *Sorangium cellulosum* 2:1 arányban termeli az A és B molekulát.

Sok lépéses bioszintézis, három fő szakaszának moduljai (gén/enzimcsoport):

- Egy nem-riboszomális peptid szintetáz (ciszteinből és Ac-CoA-ból létrehozza a tiazol gyűrűt)
- Kilenc poliketid szintetáz egység (létrehozza a szénláncot)
- Egy citokróm P450 monooxigenáz (epoxidálás)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

46

---

---

---

---

---

---

---

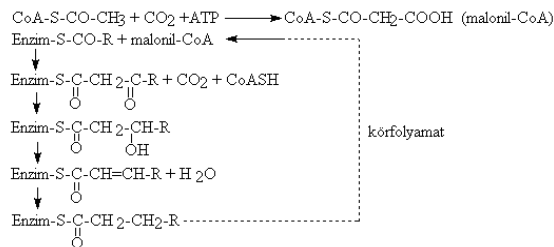
---

---

---

## POLIKETID BIOSZINTÉZIS

= a zsírsavszintézis reakciói:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

47

---

---

---

---

---

---

---

---

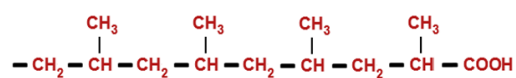
---

---

## POLIKETID BIOSZINTÉZIS

A szekunder metabolizmusnál nem mindig megy végig a redukció, hanem valamelyik lépcsőn megáll (=O, -OH, C=C).

Ha Ac-CoA helyett propionil-CoA épül be, abból köztiterméként metil-malonil-CoA lesz, ami összeépülve metil-csoportokat eredményez a szénláncon („szögcsdrót” szerkezet):



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

48

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### EPOTILON BIOSZINTÉZIS

Az epotilonok esetében a 16 C-atomos lánc öt metilmalonil-CoA-ból és három malonil-CoA-ból épül össze. A létrejövő nyolc ketocsoportból kettő egyáltalán nem redukálódik, háromból -OH csoport lesz, egy esetben áll meg a folyamat kettős kötésnél, és csak két esetben jut el a telített szénlán-cig →

A poliketid bioszintézis nem egyedülálló, sok más szekunder metabolit is e lépések kombinációjával jön létre (tetraciklinek, eritromicin, rifamicin, stb).



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

49

---

---

---

---

---

---

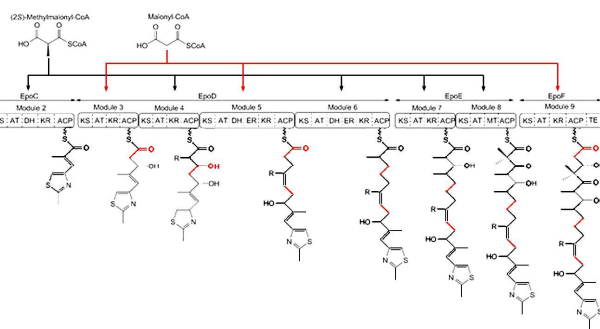
---

---

---

---

### EPOTILON BIOSZINTÉZIS



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

50

---

---

---

---

---

---

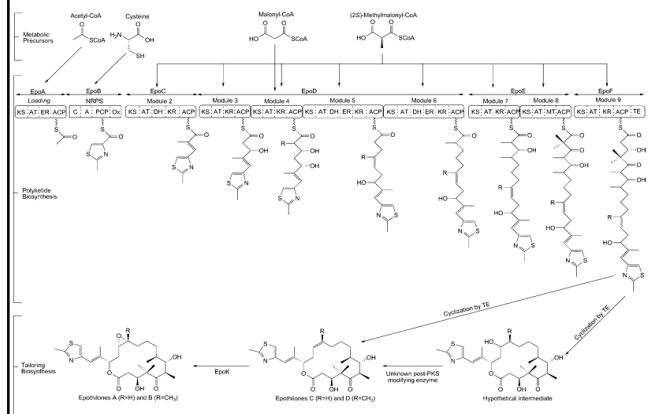
---

---

---

---

### EPOTILON BIOSZINTÉZIS




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## EPOTILONok

Az in vivo kísérletek (egér, klinikai) eredményei nem olyan jók, mint a sejtvonalakkal mértek.

Prosztata tumor esetében jó eredmények.

Nagyon kicsi a terápiás index (káros dózis/hatásos dózis), problémás az adagolás.

Több származékot állítottak elő és vizsgálnak, ezek közül néhány a klinikai II és III fázisban van.

Jó helyettesítője/kiegészítője a taxolnak, de még dolgozni kell rajta.



---

---

---

---

---

---

---

---